

H12095806

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-095806

(43)Date of publication of application : 04.04.2000

(51)Int. Cl.

C08F 4/32

A61K 6/083

A61L 24/00

C08F120/06

C09J 4/00

(21)Application number : 11-257547

(71)Applicant : MERCK PATENT GMBH

(22)Date of filing : 10.09.1999

(72)Inventor : WENZ ROBERT DR
POKINSKYI PETER DR
RITTER WOLFGANG DR

(30)Priority

Priority number : 98 19841342 Priority date : 10.09.1998 Priority country : DE

(54) NEW COMPOSITION COMPRISING POLYMERIZABLE MONOMER
CONTAINING ORGANIC PEROXIDE AND STABILIZED ALKYLBORON
COMPOUND AND ADHESIVE OBTAINED BY PRODUCTION OF THE SAME

COMPOSITION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new composition, in which the content of toxic organoboron compound curing agent is reduced as much as possible and the pot life, adhesive strength, etc., are optimized, especially useful as a medical and dental adhesive by mixing a polymerizable monomer comprising an ethylenically unsaturated compound with an organic peroxide.

SOLUTION: This new composition is obtained by mixing (A) a polymerizable monomer comprising an ethylenically unsaturated compound with (B) a curing agent comprising an organoboron compound (preferably 9-borabicyclo[3,3,1]nonane) stabilized with a stabilizer and further mixing the component A with (C) an organic peroxide (preferably dibenzoyl peroxide) selected from perester, hydroperoxide, perether and/or peranhydride. An oligohydroxycarboxylic acid (meth)acrylate is preferable as the component A. An oligoester, etc., of ethylene glycol with lactic acid is preferable as the stabilizer.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-95806

(P 2000-95806A)

(43) 公開日 平成12年4月4日 (2000.4.4)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
C08F 4/32		C08F 4/32	
A61K 6/083	500	A61K 6/083	500
A61L 24/00		C08F120/06	
C08F120/06		C09J 4/00	
C09J 4/00		A61L 25/00	A
審査請求 未請求 請求項の数25 O L (全12頁)			

(21) 出願番号 特願平11-257547

(22) 出願日 平成11年9月10日 (1999.9.10)

(31) 優先権主張番号 19841342/4

(32) 優先日 平成10年9月10日 (1998.9.10)

(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 591032596

メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
ト ベシュレンクテル ハフツング
Merck Patent Gesell
schaft mit beschräe
nkter Haftung
ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダルム
シュタット フランクフルター シュトラ
ーセ 250

(74) 代理人 100070219

弁理士 若林 忠 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有機過酸化物及び安定化したアルキルボロン化合物を含む、重合可能なモノマーからなる新規な組成物、並びにその生成による接着剤

(57) 【要約】

【課題】 エチレン性不飽和化合物を主原料とする重合組成物において、オルガノボロン化合物の含有量をできるだけ少なくし、最終強度に達する時間、結合強度などの評価基準を同様に改良最適化する。

【解決手段】 重合可能なモノマーと、安定剤で安定化されたオルガノボロン化合物の硬化剤とを混合・重合させることにより形成させるものであり、前記モノマーにベルエステル、ヒドロベルオキシド、ベルエーテル、及び/又はベルアンヒドリドからなる群から選ばれる有機過酸化物を混ぜることを特徴とする組成物。並びにヒト又は動物の組織中で合成物質及び/又は金属と、骨を結合するために使用される、前記組成物を生成する接着剤、前記混合する成分のそれぞれが別個に置かれた組成物生成キット並びにこれを封入してなるプラスチックアンブル。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 エチレン性不飽和化合物からなる重合可能なモノマーを第1成分(反応性成分)、安定剤で安定化されたオルガノボロン化合物の硬化剤を第2成分(開始剤成分)とし、該第1及び第2成分を混合して混合物とし、重合させることにより形成させるためのものであり、前記モノマーにペルエステル、ヒドロペルオキシド、ペルエーテル、及び/又はペルアンヒドリドからなる群から選ばれる有機過酸化物を混ぜることを特徴とする組成物。

【請求項2】 前記重合可能なモノマーがオリゴヒドロキシカルボン酸-アクリレート又は-メタクリレートからなることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 前記安定剤が、モノ官能性及び/又はジ官能性のアルコールと、カルボン酸又はカルボン酸無水物とを使用して製造されたオリゴエステルであることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】 前記オリゴエステルが、エチレングリコール又はグリセロールと、乳酸又はグリコール酸で構成されていることを特徴とする、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】 前記有機過酸化物が前記重合可能なモノマー中に溶解されることを特徴とする、請求項1～4のいずれかに記載の組成物。

【請求項6】 前記有機過酸化物が、80℃で数時間から数日の間の半減期を有することを特徴とする、請求項1～5のいずれかに記載の組成物。

【請求項7】 前記有機過酸化物の含有量が、前記モノマーの量を基準として0.005～10重量%、好ましくは0.1～5重量%であることを特徴とする、請求項1～6のいずれかに記載の組成物。

【請求項8】 有機過酸化物としてイブチルペルオキシベンゾエート又はジベンゾイルペルオキシドを使用することを特徴とする、請求項1～7のいずれかに記載の組成物。

【請求項9】 硬化剤成分として、前記オリゴエステルとの混合物の形態またはヒドロ酸化化によって得られる不飽和油又は前記オリゴエステルとの付加物の形態であり、アルキル及び/又はアリール基を有するオルガノボロン化合物又はビシクロオルガノボロン化合物を使用することを特徴とする、請求項1～8のいずれかに記載の組成物。

【請求項10】 前記オリゴエステルが、炭素原子数が2～10の低級ヒドロキシカルボン酸のオリゴエステルであることを特徴とする、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】 前記オルガノボロン化合物として9-ボラビシクロ[3;3;1]ノナンを使用することを特徴とする、請求項9又は10に記載の組成物。

【請求項12】 前記オルガノボロン化合物の含有量が、硬化剤成分を基準として0.5～10重量%、好ま

しくは1～5重量%の範囲にあることを特徴とする、請求項9～11のいずれかに記載の組成物。

【請求項13】 重合完了後の組成物中のボロン含有量が0.005～0.2重量%の範囲にあることを特徴とする、請求項1に記載の組成物を生成させる粘着性混合物からなる接着剤。

【請求項14】 最終接着強度の50%に達する時間が20分未満であることを特徴とする、請求項1に記載の組成物を生成する粘着性混合物からなる接着剤。

10 【請求項15】 引張り試験において血液中又は血液-リンゲル溶液中の骨に対する接着強度が0.3MPa以上に達することを特徴とする、請求項1に記載の組成物を生成させる粘着性混合物からなる接着剤。

【請求項16】 ヒト又は動物の組織中で合成物質及び/又は金属と、骨を結合するために使用される、請求項1に記載の組成物を生成させる粘着性混合物からなる接着剤。

20 【請求項17】 外科及び/又は歯科分野で反応性の接着剤及びセメント系の領域に使用することを特徴とする、請求項16に記載の接着剤。

【請求項18】 請求項1に記載の第1及び第2成分のそれぞれが別個に置かれ、使用時に混合・重合することで請求項1に記載の組成物を生成する使用準備が整っていることを特徴とする、組成物生成キット。

【請求項19】 前記各2成分が、スタティックミキサーを有する2重室注射器を使用して混合・重合されることを特徴とする、請求項18に記載の組成物生成キット。

30 【請求項20】 前記各2成分が、製造後にプラスチックのアンブル中に入れられることを特徴とする、請求項18又は19に記載の組成物生成キット。

【請求項21】 前記第1成分(反応性成分)を封入してなり、かつ使用時まで貯蔵するための、酸素に対する拡散係数が大きい物質特に低密度ポリエチレン(LDPE)からなる、請求項20に記載の組成物生成キットに含まれるプラスチックアンブル。

40 【請求項22】 前記第2成分(開始剤成分)を封入してなり、かつ使用時まで貯蔵するための、酸素に対する拡散係数が小さい部材である合成物質または金属 фольで積層した物質からなる、請求項20に記載の組成物生成キットに含まれるプラスチックアンブル。

【請求項23】 前記個々の成分を製造し、無菌状態で別々に包装し、必要に応じて使用可能状態の粘着性混合物とするため両者を組合わせることを特徴とする、請求項18に記載の組成物生成キット。

【請求項24】 実質的にポリエチレングリコール及び乳酸又はグリコール酸の構造ブロックから構成されることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

50 【請求項25】 手術中に器官の望ましくない接着を防止する、分解可能なシートを構成するのに好適であるこ

とを特徴とする、請求項24に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、エチレン性不飽和モノマーとキャリア物質によって安定化される酸素・反応性有機ホウ素化合物とから構成される組成物及びその成分からなる医療用接着剤、並びにその生成キットに関する。

【0002】

【従来の技術】この新規な組成物は原則として例えば工業又は工芸分野用の多くの用途に適しているが、ヒト又は動物の組織の医療に使用するのに特に望ましい意義がある。この組成物は外科手術において内生的な固い組織の接着やそのような組織の合成物質及び/又は金属への接着のための、及び/又は合成物質の成形物をその場で形成させるためのバインダー又は接着剤として適している。この組成物は、特に医療及び/又は歯の治療用の反応性の接着剤及びセメント系の領域で使用され、後者の場では充填剤としても使用される。

【0003】ポリマーベースの合成物質及び反応の開始によって硬化可能な反応系は、ヒトの医療や獣医学の分野においてますます重要性が増してきている。参考例としては外科及び/又は歯科用の接着剤、セメント、充填剤などがあげられ、これらは通常生体内への使用及び歯に植込み後に固まって生体と接触して残る。

【0004】実際に好ましく使用される硬化可能な接着剤は、通常次の成分からなる。

【0005】・適当ならば、反応の望ましくない早期開始を防止する抑制剤を混合し、フリーラジカルの重合可能な1つ以上のエチレン性不飽和モノマー；

・重合を開始させるスターター系；

・凝集を改善し粘度を調節するためのポリマー；及び適当な場合には

・機械的性質を改善するための活性な充填剤。

【0006】エチレン性2重結合を含む反応系において重合を開始させるのにしばしば使用されるスターター系は、酸素・反応性のオルガノボロン化合物からなっている。ここで、酸素・反応性オルガノボロン化合物とは、例えば、公知のアルキルボロンとエチレングリコールオリゴラクチドの反応により生じたエーテルなど、酸素と反応してラジカルを生じるようなものを指す。これについては広範な文献があるため、単に狭い範囲の選択として、以下の刊行物を引用する。すなわちDE30 41 843、DE30 41904、DE31 4394 5、DE32 01780、DE32 04504及びDE3229635。

【0007】DE39 39164は同様にキャリア物質と組合わせた酸素・活性オルガノボロン化合物をベースとしたスターター系について記載している。使用するキャリアは低級ヒドロキシカルボン酸のオリゴエステル

である。これらのキャリアはこのスターター系の酸素に対する安定性を改善する。例えば9-ボラビシクロ[3, 3, 1]ノナン(9-BBN)のような反応性ボロン化合物を実際に操作可能にし、貯蔵に当たって安定とするためには、多価アルコールのエステル及びヒドロキシカルボン酸のオリゴマーのマトリックス中にこれらのキャリアを導入する。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、貯蔵安定性はボロン化合物の濃度に反比例することがわかったので、これらの系といえども最善ではない。それ故、ボロン化合物には毒性があるがこのものが全くないと重合に有害な影響を与えるという理由もあって、オルガノボロン化合物の濃度ができる限り低濃度のスターター系又は反応系にすることが望ましい。

【0009】本発明の目的は、したがって、オルガノボロン化合物の含有量をできるだけ少なくした、改良された反応系又は接着系であって、ポットライフ(pot life, 使用時限)、最終強度に達する時間、接着強度などの評価基準が同様に最適化された上記の系を見出すことであつた。

【0010】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、エチレン性不飽和化合物からなる重合可能なモノマーを第1成分(反応性成分)、適当な安定剤で安定化されたオルガノボロン化合物の硬化剤を第2成分(開始剤成分)とし、該第1及び第2成分を混合して混合物とし、重合させることにより形成させるためのものであり、前記モノマーにベルエステル、ヒドロベルオキンド、ベルエーテル、及び/又はベルアンヒドリドからなる群から選ばれる有機過酸化物を混ぜることを特徴とする組成物についてのものである。

【0011】また、重合完了後の組成物中のボロン含有量が0.005~0.2重量%範囲にあることを特徴とする、前記組成物を生成させる粘着性混合物からなる接着剤についてのものである。

【0012】さらに、ヒト又は動物の組織中で合成物質及び/又は金属と、骨を結合するために使用される、前記組成物を生成させる粘着性混合物からなる接着剤についてのものである。

【0013】またさらに、前記第1及び第2成分のそれぞれが別個に置かれ、使用時に混合・重合することで前記組成物を生成する使用準備が整っていることを特徴とする、組成物生成キットについてのものである。

【0014】また、前記第1成分(反応性成分)を封入してなり、かつ使用時まで貯蔵するための、酸素に対する拡散係数が大きい物質特に低密度ポリエチレン(LDPE)からなる、前記組成物生成キットに含まれるプラスチックアンブルについてのものである。

【0015】さらに、前記第2成分(開始剤成分)を封入

してなり、かつ使用時まで貯蔵するための、酸素に対する拡散係数が小さい部材である合成物質または金属フォイルで積層した物質からなる、前記組成物生成キットに含まれるプラスチックアンプルについてのものである。

【0016】

【発明の実施の形態】さて、上記の必要な結果が、反応系中のモノマー成分に有機過酸化物を混ぜることによって達成できることがわかった。この目的用に好適な有機過酸化物は、原則として各種の構成成分、すなわちペルエステル(perester)、ヒドロペルオキシド、ペルエーテル

10 又はペルアンヒドリド(peranhydride)である。

【0017】従来、一般的にはモノマー成分を安定にそのままの状態では貯蔵すること、すなわち不要な重合を防止することはしばしば困難であった。まして有機過酸化物との混合物が取り扱い可能で貯蔵に際して安定であるということは全く予想外の驚くべき事実であり、これにより本発明の可能性が開かれた。

【0018】本発明では、有機過酸化物は懸濁状態又は溶解状態で重合すべきモノマー成分中に導入される。好ましく使用される有機過酸化物は、モノマー系に溶解する有機過酸化物である。

【0019】有機過酸化物はしたがって重合する物質の反応性末端基と緊密に接触しており、これにより重合の全工程がスピードアップされる。

【0020】このようにして重合の開始は、一方ではエチレン性不飽和化合物に対するスターターの作用により、他方ではさらに同じくスターターにより分解されて重合促進剤として作用する有機過酸化物によって起る。

【0021】しかしながら、モノマーへの有機過酸化物の添加により開始剤成分中のオルガノボロン化合物の含量を減らすことができる(このことは毒性の点から重要なことである)という事実から大きな利益ももたらされる。

【0022】この目的のためには原則的にあらゆる有機過酸化物、すなわちペルエステル、ヒドロペルオキシド、ペルエーテル及びペルアンヒドリドを使用することが可能である。しかしながら、その選択は重合する物質中でそれらの分布状態によっても決まり、溶液の方が懸濁液よりも好ましい。さらに、混合できる有機過酸化物又は反応触媒は、室温又は50℃以下で分解する傾向が

40 好ましくは使用される有機過酸化物は、80℃における半減期が数時間から数日の範囲のものである。

【0023】特に望ましい有機過酸化物はt-ブチルペルオキシベンゾエート又はジ-t-ブチルペルオキシドであることがわかった。

【0024】有機過酸化物は、モノマー成分基準で0.005~10重量%、好ましくは0.1~5重量%の量で混合される。

【0025】本発明の反応系に使用される硬化剤又はス

ター成分は、適当な安定剤によって安定化又は遅延化されたアルキル及び/又はアリール基を有する(オルガノ)ボロン化合物、又はビシクロオルガノボロン化合物である。このような安定化に、好ましくは、安定剤との混合物の状態、又はヒドロホウ素化反応から得られる不飽和油又はオリゴマーとの包接化合物の状態にある、適当なオルガノボロン化合物によって行うことができる。これらのスターター系は当業者にとっては公知であり、例えばDE39 39164、DE32 07263又はDE32 07264の明細書中に詳しく記載されている。したがってこれについて以下に極く簡単に扱うことにする。

【0026】オルガノボロン化合物を安定化する望ましい方法は、これらボロン化合物とオリゴマーとの物理的な混合物を調製することである。リターデーション(遅延化)のための1つの可能性は、オルガノボロン化合物を、室温で液又は固体であって可能なら身体に適合する有機オリゴマー又はポリマーと均質に混合することである。この場合の好適な有機オリゴマー又はポリマー有機成分は、室温で液体であるか又は拡がることのできるペーストである、オリゴエステル、オリゴアミド及び/又はオリゴエーテルが好ましい。

【0027】特に望ましいスターター系は、低級ヒドロキシカルボン酸のオリゴエステル形態のキャリア物質と組合わせた酸素・反応性オルガノボロン化合物からなる。

【0028】これらのキャリア物質の実質上のエステル・形成成分は、したがって、好ましい炭素数が約2-10の範囲のヒドロキシカルボン酸である。特に重要なヒドロキシカルボン酸は、選択した異性体の形か、でなければ異性体の混合物として使用できる、グリコール酸及び/又は特に乳酸である。なおまた適当なものは、所望によっては異性体の α -又は β -ヒドロキシプロピオン酸、 α -, β -, 又は γ -ヒドロキシブチル酸、o-, m-, 及び/又はp-ヒドロキシ安息香酸である。

【0029】前記ヒドロキシカルボン酸のオリゴエステルは、キャリアとして存在している低級ヒドロキシカルボン酸のヒドロキシル基又はカルボキシル基で停止されたオリゴエステルを生成させる単官能及び/又は多官能の反応体を使用して製造することもできる。

【0030】好適な共反応物は、特にモノアルコールとモノカルボン酸によるものであり、炭素数が6以下の相当化合物が好ましい。しかしながら、キャリア物質として特に適しているのは、多価アルコール及び多官能カルボン酸を使用して製造したオリゴエステルである。好適な多価アルコールは2~4官能性のアルコール、特にジオール又はグリセロールである。好適な多官能性カルボン酸は、特に炭素原子数2~10のジカルボン酸である。

【0031】オリゴエステルの生成は、適当な触媒の存

在下でそれ自体公知の方法で行われる慣用のエステル化反応である。

【0032】両形態において、キャリア物質又はオリゴエステルは、次いで、好ましくは大気酸素を排除し、適当ならなるべくゆるやかに加熱して、オルガノボロン化合物と混合される。

【0033】好適なスター系のための別の可能性は、脂肪酸及び/又は脂肪酸アルコールエステル又は他のオリゴエステルに結合しているアルキルボロン化合物を製造することである。

【0034】これらのアルキルボロン化合物は、ボラン及び/又は1つ以上のB-H結合を有するオルガノボロン化合物と、付加可能な炭素二重結合を含むオリゴマー又はポリマーとの反応生成物、あるいはオレフィン性不飽和脂肪酸及び/又はオレフィン性不飽和脂肪酸アルコールのエステルとの反応生成物が好ましい。この化合物は、付加可能な炭素二重結合を有する適当な出発化合物をジボラン又はモノ-及び/又はジ置換ボランでヒドロホウ素化させることによって製造できる。

【0035】考えられる特に望ましいマトリックス物質は、不飽和モノカルボン酸(不飽和脂肪酸)と多価アルコールとのエステルである。好適な多価のエステル・生成・反応成分は、特に6以下の官能性、好ましくは2~4の官能性を有する適当な化合物である。したがって、望ましい実施態様では、ボロン含有置換基用のマトリックスとして、上述の炭素数範囲のモノカルボン酸を多価アルコール、特に2価、3価又は4価のアルコールでエステル化している。

【0036】これに関連して、多官能エステル成分は、炭素原子数が比較的少ないもの、例えば、2~10の範囲、好ましくは2~6の範囲のものとするのが望ましい。したがって、特に好適な多価アルコールは、エチレングリコール、1,2-プロピレングリコール、1,3-プロピレングリコール、末端及び/又は内部のヒドロキシル基を有するC₄グリコール及び相当するC₆, C₈化合物などの低級グリコールである。特に望ましいアルコールは、グリセロール又はペンタエリスリトール型の多価アルコールである。逆に、モノ官能性の脂肪酸アルコールは、低級ポリカルボン酸、特に低級のジ-又はトリ-カルボン酸でエステル化できる。

【0037】上述のスター成分の各形態用のボロン化合物として一般的に好適なものは、多くの公知のアルキルボロンである。代表的な例は、例えば、9-ボラビシクロ[3,3,1]ノナン及びその誘導体のB-メトキシ-9-ボラビシクロ[3,3,1]ノナン、ジイソピノカンフエイルボラン(diisopinocampheylborane)、ジシクロヘキシルボラン、デキスルボタン(2,3-ジメチル-2-ブチルボラン)、3,5-ジメチルポリナン(3,5-dimethylborinane)又はジイソアミルボランなどである。

【0038】これら化合物のうち、9-ボラビシクロ

[3,3,1]ノナン(9-BBN)が実際的な理由で特に望ましい。

【0039】好適なボロン化合物を製造するための可能性についてJohn Wiley & Sons出版(1975)のHerbert C. Brown著の論文、“Organic Synthesis via Boranes”に収集されている。

【0040】スター混合物中のオルガノボロン化合物の含有量は、本発明によれば現在までに開示された硬化剤系での場合よりも極めて少ない量とすることができ10 る。この含量は、ボロン化合物基準で、0.5~1.0重量%、好ましくは1~5重量%である。これは、特に多くのオルガノボロン化合物が毒性を有するという観点からも重要な利点となる。

【0041】仕上りの接着性混合物中のボロン濃度は0.005~0.2重量%が好ましい。

【0042】本発明の反応系中の重合可能成分は、1つ以上のフリーラジカルの重合可能なモノマー；凝集を改善して粘度を調節するためのポリマー；適当な場合には機械的性質を改善するための活性な充填剤；及び適当な安定剤；の混合物である。

【0043】メタクリル酸と組合わせのメチルメタクリレート(骨セメント)の他に検討された重合可能なモノマーには数多くの他の系があり、そのうちの幾つかは実際的な意義を果たした。これについては、J.M. Antonucciの“Polymer Science and Technology” 14, 357(1981)を対照されたい。

【0044】しかしながら、本発明の範囲内で使用するための特に好適なモノマー成分は、DE 32 055 04及びDE 32 296 35の明細書に記載のもののようなオリゴマー成分である。これらのものは外科目的のためのバインダー系であり、これらが含んでいる吸収可能な(メタ)アクリレート成分が、室温で液体又は固体であってポリエステルオリゴマー鎖上にヒドロキシカルボン酸からの(メタ)アクリレート残基を有する(メタ)アクリルエステルであることが特徴となっている。これらのフリーラジカルの反応成分は、さらにポリエステルオリゴセグメント(oligosegment)に1つ又は好ましくは2つ以上の(メタ)アクリル酸残基があってもよい。

【0045】このような反応成分をベースとする接着剤系には多くの顕著な性質が認められる。特に、この系は生体が吸収できる硬化した合成物質をもたらす。

【0046】望ましい実施態様では、ポリエステルオリゴセグメントは分子中炭素数が約20を超えない、特に10を超えないモノヒドロキシモノカルボン酸から生成される。これに関連して炭素数2~6の低級ヒドロキシカルボン酸が特に重要である。(メタ)アクリレート化合物のこの中央部分(central piece)を形成するための特に好適なヒドロキシカルボン酸は、グリコール酸、異性体の乳酸、場合によっては異性体の α -又は β -ヒドロキシプロピオン酸、 α -、 β -又は γ -ヒドロキシブチル酸、

o-, m-, 及び/又はp-ヒドロキシ安息香酸である。さらに前記酸の特定の異性体又は任意の混合物のいずれも使用可能である。

【0047】ポリエステルオリゴマーは、さらに、好ましくはモノ官能性及び/又は多官能性の反応体を使用して製造される。特に好適な共反応体はモノアルコールとモノカルボン酸である。ポリエステルオリゴマーを製造するための多官能性共反応体は、多官能アルコール、特に2〜4価のアルコール、又は相当するポリカルボン酸及びそれらの官能性の反応性誘導体である。これに関連してエチレングリコール、プロパンジオール、特に1, 2-プロパンジオール、グリセロールなどの低級多官能性アルコールが特に重要である。

【0048】上述のすべてのケースでは変形エステルオリゴマーの生成があり、このものはそれ自体公知の方法で本発明に使用する(メタ)アクリレート化合物に容易に転化できる。

【0049】本発明の特に望ましい実施態様では、使用するモノマー成分は、好ましくはエチレングリコール又はグリセロール、乳酸及びグリコール酸で構成される生成物であり、特に好ましいのは平均重合度が10未満のエチレングリコールと乳酸の生成物である。

【0050】本発明にしたがうさらに特に望ましい接着剤系(すなわちモノマー成分及びボロン化合物を安定化するための安定剤)は、完全にポリエチレングリコール及び乳酸又はグリコール酸のような構造ブロック(building block)からなるものである。

【0051】前記反応成分から製造されるポリマーは、生体内で耐分解性であっても分解性であってもよい。同じことが同様に使用される前もって生成したどのポリマーにも当てはまる。オリゴマー又はポリマーのキャリアが同様に使用されるスターター系も、場合によっては生体内で耐分解性又は吸収できるようにデザインでき、適当な方法で全体系と結合させることができる。

【0052】生体内で分解可能な系を使用する場合は、ヒドロキシカルボン酸残基、特に相当するグリコール酸及び/又は乳酸の残基は、適当な場合に使用されるエチレン性不飽和モノマー成分及びポリマー成分のどちらにおいても分子の実質的な構造ブロックとなる。

【0053】多くの場合、さらに充填剤、例えばシリカフラワー(silica flour)又は類似物などの補助剤を加えることが望ましいか又は必要である。最後に、適当な染料又は顔料で着色することも好ましい。

【0054】反応性成分に対するスターター系の混合比は通常の範囲内にある。例えば、重合させる物質を基準として約0.5〜30重量%の量で使用できる。しかしながら、これに関連して、スターター系内のオルガノボロン化合物の濃度は、本発明によれば従来技術のそれよりもかなり低いということをもう一度言及しておきたい。

【0055】本明細書中で説明する2成分反応系は、ヒト又は動物の組織内で固い身体物質、例えば骨、同志を接合する(すなわち接着する)のに使用するが、骨を合成物質及び/又は金属のような外因性の物質に接着させるためにも使用する。外科及び/又は歯科分野での接着剤又はセメント系として使用するのがさらに望ましい。

【0056】さらに、上述のタイプの反応系は、特に内生の骨を適当なら合成物質及び/又は金属と一緒に接着する場合、個々に形成した成形物をその場で作るのに使用可能である。

【0057】この反応系の成分、すなわちモノマー成分及び硬化剤又はスターター成分は、それらを製造後、必要なら空気を排除して各々を無菌状態で包装するのが好ましく、プラスチックアンプル中に入れておくのが好ましい。この系を反応させるようにするには、上記2成分を使用直前に混合する。

【0058】モノマー成分は、アンプル中好ましくは酸素に対して高拡散係数を有する物質中に貯蔵され、該物質として低密度ポリエチレンが特に好適である。

【0059】一方、スターター成分は同様に、好ましくは酸素に対して低拡散係数を有するプラスチック物質中、又は金属フォイルで積層した材料中に貯蔵される。

【0060】各成分は、コンテナ(アンプル)中に入れる前に濾過によって滅菌するのが好ましい。密閉したアンプルを過酸化水素プラズマで表面・殺菌することはさらに有利となろう。

【0061】本発明はまた、一方の成分がモノマーを含み、他方の成分が硬化剤成分を含む、2以上の別々の成分からなる、使用準備の整ったキットの形となっていることを特徴とする請求項1に記載の2成分反応系に関する。

【0062】個々の成分の混合は、好ましくは(医療)技術で公知の混合方法、例えば、骨セメント、反応性接着剤又は捺印化合物を混合する方式になどを使用して行うことができる。

【0063】この混合は2成分注射器(syringe)で行うのが好ましい。例としては、当業者には公知の、スタティックミキサー(static mixer)をつけた2重室注射器(dual chamber syringe)が掲げられる。これらの混合方式では、成分の混合比を簡単に調節、変更することも可能である。これにより、たとえ都合の悪いモノマー/硬化剤比でも正確な投与と急速な混合が確実にできるようになる。適当なものとしてはまた、例えば MIX PAC Systems AG によって供給される混合方式がある。

【0064】本発明によるモノマー成分への有機過酸化物の添加により、取扱い容易でボロン含量の少ない系が得られる。この反応系はさらに、都合のよい使用時限(potlife)、急速な硬化速度及び改善された最終強度の点で目立っている。

【0065】本発明による接着剤は、その最終強度の50%到達時間が成分混合後20分未満であることが顕著な特徴となっている。

【0066】これら接着剤系の強度は、例えば、サンドブラスト(sandblast:研磨)して脱脂した鉄のシートを使用期限内で接着し、引張り剪断試験で強度を測定することによって決めることができる。例えばDIN53283の方法が好適に用いられる。

【0067】医療において骨を接合するとき、達し得る強度はさらに骨物質の前処理と接合部分の貯蔵条件に大きく左右される。身体内部での使用には、脱脂したドライな骨組織についての強度測定は殆ど有効ではない。前処理していない湿った脂のついた骨を接着し、(血液)リンゲル溶液中に貯蔵後得られる試料について強度を測定するのがより妥当と思われる。

【0068】これらのシミュレートした生体内条件の下では、慣用のメタクリレート接着剤及び骨セメントは骨物質について約60N/cm²の引張り強度を達成した(これについてはG. G. Giebel et al., Biomed. Techn. 26, (1981), 170を参照のこと)。

【0069】本発明の接着剤はしたがって、血液中又は(血液)リンゲル溶液中での引張り試験において骨に対する強度が0.3MPa以上に達することが特徴である。

【0070】本発明はまた、反応系が実質的にポリエチレングリコール及び乳酸又はグリコール酸の構造ブロックからなることを特徴とする、請求項1に記載の反応系に関する。このタイプの系は手術中に器官の望ましくない

(表1) ラクチド及びエチレングリコールからのヒドロキシル末端基を有するオリゴヒドロキシカルボン酸

実施例	前駆物質		焼酸	酸価	計算分子量	特性
	L-ラクチドS	エチレングリコール				
	モル	モル			g/モル	
1	2	1	4.2 mg/g	7	350	透明な粘性、薄黄色

【実施例2～7】

(II) 重合可能な末端基を有するオリゴヒドロキシカルボン酸

a) ヒドロキシ末端基を有するオリゴヒドロキシカルボン酸とメタクリル酸からの製造；実施例1のヒドロキシル末端基を有するオリゴヒドロキシカルボン酸と、ヒドロキシル基当り1.75当量のメタクリル酸を攪拌機と水トラップ付きの3つ首フラスコに導入した。同時に2000ppmのD, L-トコフェロールと0.2当量のメタンスルホン酸とを加えた。この混合物を急速な攪拌と空気を流通させながら900ミリバールに排気し、105℃に加熱した。圧力をさらに500ミリバールに下げた後、反応で生成した水を水トラップで除去した。反応時間3.5時間後、圧力を100ミリバールに下げた。反応で予期した水の生成量の85～90%が生成した直後に反応を停止させた。反応生成物を100℃に調節し、中和す

い癒着を防止する分解可能なシートを構造するのに特に適している。

【0071】当業者はさらに述べるまでもなく上述の説明を最大範囲で利用することができるものと思われる。望ましい実施態様はしたがって単に説明用のものであり、決してどのみち開示を限定するものではないとみなされるべきである。

【0072】これまでとこれ以降にあげたすべての出願特許、公告特許中の全開示を本出願中に参考文献として含める。

【0073】

【実施例】以下の実施例は本発明を詳細に説明しようとするものである。

【0074】【実施例1】

(I) ヒドロキシ末端基を有するオリゴヒドロキシカルボン酸
ラクチド及びエチレングリコールからの製造；L-ラクチド(L-ラクチドS、製造元: Labso Chimie Fine (フランス))及びエチレングリコールをステンレス鋼攪拌装置に導入し、これに燐酸を加えた。この混合物を窒素雰囲気下に1時間にわたって100℃に加熱し、15分間この温度に保持し、次いで、30分かけてさらに130℃に加熱した。この温度を5時間維持し、そのあと生成物を熱いまま取出した。

【0075】表1に組成とオリゴマー性質を示す。

【0076】

【表1】

るため水酸化カルシウムを加えた。セライトを添加後、300リットルの空気を1時間流通させて105℃、500ミリバールでこの混合物を攪拌した。得られた懸濁液を熱間濾過し、得られた濾液をPEボトル中に入れた。

【0077】b) 末端ヒドロキシル基を有するオリゴヒドロキシカルボン酸とメタクリロイルクロリドからの製造；実施例1のヒドロキシル末端基を有するオリゴヒドロキシカルボン酸を3つ首フラスコ中のメチル-イソブチルエーテルに溶解させた。次いで2当量/ヒドロキシル基の無水炭酸カリを溶液中に懸濁させ、メチル-イソブチルエーテル中0.9当量/ヒドロキシル基のメタクリロイルクロリド溶液を30分かけて滴下添加した。この反応溶液を室温で24時間攪拌し、その後攪拌しないで48時間放置した。無色の沈殿物を濾別し、メチル-イソブチルエーテルで2回洗浄した。一緒にした有機の濾液を水

で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。この乾燥剤を濾別してからメチル-*t*-ブチルエーテルでさらに2回洗浄した。500ppmのIonol(2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルフェノール)を添加後、溶媒を減圧下24時間で徐々に除去した。得られた生成物をPEボトル中に貯蔵

した。

【0078】混合物の組成と重合可能なオリゴマーの性質を表2に示す(実施例2、3)。

【0079】

【表2】

(表2) 重合可能な末端基を有するオリゴヒドロキシカルボン酸

実施例	方法	実施例からの前駆物質	収率 %	特性
2	a)	1	>90	均質 低粘性、黄色
3	b)	1	80	均質 低粘度、薄黄色

c)ラクチドS及びヒドロキシル化したメタクリルエステルからの製造；メタクリル酸誘導体、L-ラクチド(L-ラクチドS)、酸化マグネシウム、及びIonolを秤量して反応フラスコに入れ、攪拌して空気を導入しながら30分かけて100℃に加熱した。この温度を30分間保持し、次いで1時間かけて180℃に上げて3時間保持した。室温に冷却後触媒を濾別した。

【0080】組成とオリゴマーの性質を表3(実施例4～7)に示した。使用したメタクリル酸誘導体はヒドロキシエチルメタクリレート(A)とグリセロールジメタクリレート(B)であった。

【0081】

【表3】

(表3) オリゴヒドロキシカルボン酸でエステル化したメタクリル酸誘導体

実施例	前駆体		酸化マグネシウム	計算分子量	特性
	L-ラクチドS	メタクリル酸誘導体			
	モル	タイプ/モル		g/モル	
4	2	A/1	40 mg/g	418	透明、粘性
5	3	A/1	40 mg/g	562	透明、粘性大
6	4	A/1	40 mg/g	707	透明、粘性大
7	3	B/1	40 mg/g	516	透明、粘性大

【実施例8～11】

(III)開始剤成分

実施例1のヒドロキシ末端基を有するオリゴヒドロキシカルボン酸の100gを蒸留装置付きの丸底フラスコに導入し、75℃で2時間攪拌して脱ガスを行った。次いでボラン溶液を30分かけて滴下添加した。ガス発生が

止まった後、最初は10ミリバールで、完全除去のためには0.1ミリバールで溶媒を蒸留分離した。

【0082】混合物の組成を表4(実施例8～11)に示した。

【0083】

【表4】

(表4) 開始剤成分

実施例	ボラン溶液		特性
	ml	タイプ	
8	16.4	9-BBN, 0.5 M (THF中)	均質 粘性 無色
9	49.2	9-BBN, 0.5 M (THF中)	均質 粘性 無色
10	131.2	9-BBN, 0.5 M (THF中)	均質 粘性 淡黄色
11	25	BM-9-BBN, 1 M (n-hexane中)	均質 粘性 無色

9-BBN = 9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン

BM-9-BBN = B-メトキシ-9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン

[実施例12~19]

(IV) 反応性成分A

実施例2と3で製造した重合可能末端基を有するオリゴ
ヒドロキシカルボン酸を攪拌しながら、蒸留したのメ
タクリル酸を滴下し加えた。添加量は5%に調節した。

次いで表5に記載した量の有機過酸化物をこれらのモノ
マー中に混合した。これら混合物の組成を表5(実施例
12~16)に示した。

【0084】

【表5】

(表5) 反応成分A

実施例	有機過酸化物		特性
	mg	タイプ	
12	100	TBPP	均質 粘性 薄黄色
13	1000	TBPP	均質 粘性 薄黄色
14	2000	TBPP	均質 粘性 薄黄色
15	1000	DTBP	均質 粘性 薄黄色
16	2000	DTBP	均質 粘性 薄黄色

DTBP = ジー-tert-ブチル ペルオキシド

TBPP = tert-ブチル ペルオキシベンゾエート

有機過酸化物との混合物を調製する以下の実験では均質
な混合物は得られなかった(表6、実施例17~19)。

【0085】

【表6】

(表6) 混合実験

実施例	有機過酸化物		
	mg	タイプ	
17	100	BP	混合せず
18	2000	LP	混合せず
19	1000	TBHP	混合の問題点： 有機過酸化物のH ₂ Oの含量

BP = ジベンゾイル ペルオキシド

LP = ジラウロイル ペルオキシド

TBHP = t-ブチル ヒドロペルオキシド

[実施例 20～26]

(V) 反応性成分 B

実施例 4 及び 5 で製造した、オリゴヒドロキシカルボン酸でエステル化したメタクリル酸誘導体を、攪拌しながらトリエチレングリコールジメタクリレート(A)グリセロールジメタクリレート(B)又は実施例 7 で製造したメタクリル酸誘導体(C)を滴下添加し、次いでペルオキシ

化合物に混合することによって反応性成分に転化させた。

【0086】この混合物の組成を表 7 (実施例 20～26)に示した。

【0087】

【表 7】

(表 7) 反応成分 B

実施例	実施例からの前駆体	混合物 タイプ/重量%	有機過酸化物 重量%	特性
20	4		1%	均質 粘性
21	4	A/10%		均質 粘性
22	4	A/10%	2%	均質 粘性
23	5	A/20%	2%	均質 粘性
24	5	A/40%	2%	均質 粘性
25	5	B/20%	4%	均質 粘性
26	5	C/50%	4%	均質 粘性

[実施例 27～54]

(VI) 接着した鉄シート及び海綿状鉄の立方体(Spongiosa awuerfeln(独); spongiosa cube(英))についての引張り剪断試験

a) 製造したマクロマー(macromer)を使用して、片側をサンドブラスト(sandblast)して脱脂した鉄のシートを接着した(DIN 53281/53283に準じて)。このサンプルは2～10秒のポットライフを有しており、室温で6時間接合させた後、その剪断強度をテストした。

【0088】b) 海綿状鉄の立方体を同様にして接着した。燐酸塩緩衝液中37℃で5時間接着させた後、サンプルの剪断強度をテストした。

【0089】1. 装置: トラバース(traverse)を有するテストフレーム、使用する鉄シートを受ける2つのクランプ、及び10KNセンサーからなるインストロン型4502 テスター(Instron type 4502 tester)。ソフトウェア: インストロンシリーズIX、プログラム03、テスト

速度: 3 mm/分

2. サンプル:

a) 25×100×1.5 mmのスチールシート: 片側をサンドブラストしたもの。

【0090】b) 2×2×2 cmの海綿状鉄の立方体: 37℃、pH=7.4の緩衝液で一夜中溶かし、接着前に37℃の馬の血清中に5分間保管したもの。

【0091】3. サンプル調製:

a) スチールシートは接着前に脱脂しなければならない。これはこのパーツを超音波浴のジクロロメタン中で15分間2回処理し、次いで付着した金属粒子をアセトン含浸ティッシュ(紙)で拭き取ることによって行う。

【0092】4. 接着:

a) 装置を用いて、2つのスチールプレートが1cmオーバーラップするように接合させる(接合面積: 250 mm²)。一方のスチールプレートを装置に固定し、混合針からの空気を除いた後、接着剤を塗り、他方のスチール

プレートを上置き、次いで5kgの重量を5分間接合部に負荷する。接着したスチールプレートを装置から取り外し、インストロンで測定するまで室温で保管する。

【0093】b)馬の血清から移した海綿状鉄の立方体を使い捨ての布を使って乾かし、混合針から空気を除去後この立方体に接着剤を塗り、第2の海綿状立方体を上に重ね、この2つの立方体を万力に2分間固定する。次いで、この接着したペアの立方体を装置から取り外し、測定

(表8) 重合可能な末端基を有するオリゴヒドロキシカルボン酸及びオリゴヒドロキシカルボン酸でエステル化したメタクリル酸誘導体をベースとするモノマー接着剤での鉄シートの接着に対する剪断強度

実施例	開始剤成分		混合比	最終強度 [N mm ⁻²]	
	実施例	実施例		高発熱	海綿状
27	10	-*	1:10	8.79	0.15-0.21
28	10	12	1:10	高発熱	
29	10	13	1:10	高発熱	
30	10	14	1:10	高発熱	
31	10	15	1:10	11.32	0.10-0.28
32	10	16	1:10	11.08	0.37
33	10	-*	1:4	3.43	0.15
34	8	-*	1:10	4.41	
35	8	13	1:10	11.58	0.19
36	8	14	1:10	10.88	0.15
37	8	15	1:10	8.79	0.18
38	8	16	1:10	7.88	0.15
39	8	13	1:4	11.40	
40	9	-*	1:10	4.85	
41	9	13	1:10	10.88	0.34
42	9	14	1:10	10.75	0.37
43	9	15	1:10	7.52	
44	9	16	1:10	8.54	
45	9	-*	1:4	4.03	
46	11	14	1:10	10.89	
47	10	20	1:10	7.06	
48	10	21	1:10	6.96	
49	10	22	1:10	7.90	0.16
50	10	23	1:10	7.79	
51	10	24	1:10	8.48	
52	10	21	1:4	5.33	
53	10	25	1:10	4.98	0.26
54	10	26	1:10	5.33	0.37

* 実施例2または3:95%
メタクリル酸 : 5%
(IV) 反応性成分Aに示されたものと同様とする

【0097】

【発明の効果】本発明により、オルガノボロン化合物の含有量をできるだけ少なくし、ポットライフ、最終強度に達する時間、結合強度などの評価基準が同様に改良最適化された組成物を生成する反応系又は接着系を見出す

するまで37℃の磷酸塩緩衝液中に保管する。

【0094】5.標準:金属接着剤のテスト、重ね合わせ接着強度の測定用のDIN 53283(引張り剪断テスト)。

【0095】混合物の組成と達成した剪断強度を表8(実施例27~54)に示す。

【0096】

【表8】

ことができ、ヒト又は動物の組織中で合成物質及び/又は金属と、骨を結合する際に用いるのに適した接着剤、並びにその接着剤を構成する組成物が生成されることを特徴とする、使用準備の整ったキットをアンプルの形で供給することが可能となった。

フロントページの続き

(71)出願人 591032596

Frankfurter Str. 250,
D-64293 Darmstadt, Fed
eral Republic of Ge
rmany

(72)発明者 ロベルト ヴェンツ

ドイツ連邦共和国 64271 ダルムシュタ
ット メルク カーゲーアーアー内

(72)発明者 ペーター ポウディンスキー

ドイツ連邦共和国 64271 ダルムシュタ
ット メルク カーゲーアーアー内

(72)発明者 ヴォルフガング リッター

ドイツ連邦共和国 64271 ダルムシュタ
ット メルク カーゲーアーアー内